



COMMISSION EUROPÉENNE
DIRECTION GÉNÉRALE ENTREPRISES

Marché unique : mise en œuvre et législation des biens de consommation

Produits pharmaceutiques : cadre législatif et autorisations de mise sur le marché

Groupe de travail sur le contrôle des médicaments et les inspections

Version finale de l'annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication

Intitulé : **Qualification et validation**

.

Première discussion en groupe de rédaction	
Discussion au sein du groupe de travail sur le contrôle des médicaments et inspection en vue de la libération pour consultation	16 septembre 1999
Comité pharmaceutique	28 septembre 1999
Libéré pour consultation	30 octobre 1999
Délai pour les commentaires	28 février 2000
Approbation finale par le groupe de travail de l'inspecteur	décembre 2000
Comité pharmaceutique (pour information)	avril 2001
Date de mise en application	septembre 2001

À noter que le présent document se fonde sur les recommandations du PICS/S

Sommaire

	Page
1. Qualification et validation	3
2. Planification de la validation	4
3. Documentation	4
4. Qualification	5
5. Validation des procédés	6
6. Validation du nettoyage	7
7. Maîtrise des changements	8
8. Revalidation	9
9. Glossaire	10

QUALIFICATION ET VALIDATION

Principe

1. La présente annexe décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments. En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation.

PLANIFICATION DE LA VALIDATION

2. Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.
3. Le PDV doit être un document bref, clair et concis.
4. Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :
 - (a) politique de validation ;
 - (b) structure organisationnelle des activités de validation ;
 - (c) relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
 - (d) format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
 - (e) planification et programmation ;
 - (f) maîtrise des changements ;
 - (g) référence aux documents existants.
5. Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés.

DOCUMENTATION

6. Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification et de validation. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.
7. Un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou de validation doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.
8. Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de qualification et de validation

QUALIFICATION

Qualification de la conception

9. Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).
10. La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.

Qualification de l'installation

11. La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.
12. La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - (a) installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;
 - (b) collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
 - (c) exigences en matière d'étalonnage ;
 - (d) vérification des matériels de construction.

Qualification opérationnelle

13. La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation.
14. La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - (a) essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
 - (b) essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du "pire cas" (« worst case »).
15. Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une "libération" officielle des installations, systèmes et équipements.

Qualification des performances

16. La qualification des performances (QP) doit suivre le passage réussi des stades de qualification installation et de qualification opérationnelle.
17. La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :

- (a) essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- (b) essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

18. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.

Qualification des installations, systèmes et équipements (en service)

19. Des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement d'exploitation. En outre, les opérations d'étalonnage, de nettoyage et d'entretien préventif, ainsi que les procédures d'exploitation et les procédures et enregistrements de formation des opérateurs doivent être documentés.

VALIDATION DES PROCÉDÉS

Généralités

- 20. Les exigences et les principes exposés dans le présent chapitre sont applicables à la fabrication de formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, la validation initiale des procédés modifiés et la revalidation.
- 21. La validation des procédés doit normalement s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament (validation prospective). Lorsque cela n'est pas possible, il peut, à titre exceptionnel, s'avérer nécessaire de valider les procédés au cours de production de routine (validation simultanée, ou concomitante). Les procédés en service depuis un certain temps doivent également être validés (validation rétrospective).
- 22. Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.
- 23. Les installations, systèmes, équipements et procédés doivent être régulièrement évalués en vue de vérifier leur état de bon fonctionnement.

Validation prospective

- 24. La validation prospective doit comporter au minimum les éléments suivants :
 - (a) brève description du procédé ;

- (b) résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier ;
- (c) liste des équipements/installations destinés à être utilisés (y compris les équipements de mesure/contrôle et supervision/enregistrement) assortie de leur statut d'étalonnage
- (d) spécifications du produit fini en vue de la libération ;
- (e) liste des méthodes analytiques, le cas échéant ;
- (f) contrôles en cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation ;
- (g) essais supplémentaires à pratiquer, assortis des critères d'acceptation et de la validation analytique, le cas échéant ;
- (h) plan d'échantillonnage ;
- (i) méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- (j) fonctions et responsabilités ;
- (k) proposition de calendrier.

25. En s'appuyant sur ce procédé défini (y compris les composantes spécifiées), une série de lots du produit final peut être fabriquée dans des conditions de routine. En théorie, le nombre d'opérations de fabrication effectuées et les phénomènes observés doivent permettre à eux-seuls d'établir le degré normal de variation et des tendances et fournir suffisamment de données aux fins de l'évaluation. On admet généralement que trois lots/opérations consécutifs répondant aux paramètres arrêtés équivalent à une validation du procédé.

26. Les lots fabriqués aux fins de la validation du procédé doivent être de taille identique aux futurs lots industriels.

27. Lorsque les lots de validation sont destinés à être vendus ou distribués, leurs conditions de production doivent être parfaitement conformes aux bonnes pratiques de fabrication, ainsi que (si applicable) à l'autorisation de mise sur le marché.

Validation simultanée (ou concomitante)

28. À titre exceptionnel, on peut accepter qu'aucun programme de validation ne soit effectué avant le démarrage de la production de routine.

29. La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.

30. Les exigences documentaires applicables à la validation simultanée sont identiques à celles de la validation prospective.

Validation rétrospective

- 31.** La validation rétrospective n'est acceptable que pour les procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou les équipements.
- 32.** La validation de tels procédés doit se fonder sur des données historiques. Les étapes qu'elle comporte consistent à élaborer un protocole spécifique et à rendre compte des résultats de l'examen des données en vue d'en tirer une conclusion et une recommandation.
- 33.** La source des données destinées à cette validation doit comporter au minimum les dossiers de lot de fabrication et de conditionnement, des cartes de contrôle des procédés, des cahiers de route concernant l'entretien, des registres des changements de personnel, des études de capacité du procédé, des données concernant le produit fini, y compris des analyses de tendances et les résultats de stabilité durant le stockage.
- 34.** Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude, y compris les lots ne satisfaisant pas aux spécifications, et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé. Il peut être nécessaire de soumettre des produits conservés en échantillothèque à des tests supplémentaires en vue d'obtenir la quantité et le type de données nécessaires pour valider le procédé à titre rétrospectif.
- 35.** En ce qui concerne la validation rétrospective, il convient généralement d'examiner les données provenant de dix à trente lots consécutifs pour évaluer la cohérence du procédé. Toutefois, l'examen peut porter sur un nombre de lots moins importants si cela est justifié.

VALIDATION DU NETTOYAGE

- 36.** Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées.
- 37.** Des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi.

38. En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il pourrait être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés. Les intervalles et les méthodes de nettoyage doivent être déterminés.
39. S'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du "pire cas" qui tient compte des points critiques.
40. Généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode.
41. La méthode consistant à répéter les essais jusqu'à obtention de la propreté adéquate (« test until clean ») n'est pas considérée comme une alternative appropriée à la validation du nettoyage.
42. À titre exceptionnel, des produits simulant les propriétés physico-chimiques des substances à éliminer peuvent être utilisés comme substitut aux substances en tant que telles lorsqu'il s'agit de substances toxiques ou dangereuses.

MAITRISE DES CHANGEMENTS

43. Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à la un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
44. Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

REVALIDATION

- 45.** Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsque aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation.

GLOSSAIRE

Les termes relatifs à la qualification et à la validation qui ne figurent pas dans le glossaire du guide communautaire des BPF actuel, mais sont utilisés dans la présente annexe, sont définis ci-dessous.

Maîtrise des changements

Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.

Validation du nettoyage

Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments.

Validation simultanée (ou concomitante)

Validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente.

Qualification de la conception (QC)

Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

Qualification de l'installation (QI)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Qualification opérationnelle (QO)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

Qualification des performances (QP)

Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

Validation du procédé

Preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis.

Validation prospective

Validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente.

Validation rétrospective

Validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot.

Revalidation

Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit.

Analyse des risques

Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé.

Produit simulé

Matériel se rapprochant étroitement des caractéristiques physiques et, le cas échéant, des caractéristiques chimiques (ex. viscosité, taille des particules, pH etc.) du produit en cours de validation. Dans de nombreux cas, ces caractéristiques peuvent être obtenues par un lot de produit placebo.

Système

Groupe d'équipements concourant à un usage commun.

Pire cas (« worst case »)

Condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé.
